

**7-OXOCYCLOPENTA[d]PYRIMIDINE DERIVATIVE**

Patent Number: JP2255664  
Publication date: 1990-10-16  
Inventor(s): MURAMATSU SHIGEKI; others: 03  
Applicant(s): SANKYO CO LTD; others: 01  
Requested Patent: ☐ JP2255664  
Application Number: JP19890071741 19890327  
Priority Number(s):  
IPC Classification: C07D239/70  
EC Classification:  
Equivalents: JP2685880B2

**Abstract**

**NEW MATERIAL:**A compound of formula I (R1 is H, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, aralkyloxy which may have a carbonyl group at the alkyl group portion, aryloxy or aliphatic, araliphatic or aromatic acyloxy; R2 is H or lower alkyl; R3 is H, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxyl, aliphatic or aromatic acyloxy, lower alkanesulfonyl, cyano, carboxyl or lower alkoxycarbonyl; n is 1 or 2) or a salt thereof.

**EXAMPLE:**7-Oxo-4-(4-cyanoanilino)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[d]pyrimidine.

**USE:**An antidepressant or cerebral function-improving agent.

**PREPARATION:**A compound of formula II prepared by acetylating 4-anilino-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[d]pyrimidine derivative with lead tetraacetate and then hydrolyzing the acetylated product is subsequently reacted with an oxidizing agent to form a compound of formula I.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

BEST AVAILABLE COPY

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平2-255664

⑬ Int. Cl.<sup>5</sup>  
C 07 D 239/70  
// A 61 K 31/505

識別記号

AAK  
AAM

庁内整理番号

6529-4C

⑭ 公開 平成2年(1990)10月16日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 7-オキソシクロペンタ[d]ピリミジン誘導体

⑯ 特 願 平1-71741

⑰ 出 願 平1(1989)3月27日

⑱ 発 明 者	村 松	重 基	東京都品川区広町1丁目2番58号	三共株式会社内
⑱ 発 明 者	田 中	頼 久	東京都品川区広町1丁目2番58号	三共株式会社内
⑱ 発 明 者	小 林	和 雄	東京都品川区広町1丁目2番58号	三共株式会社内
⑱ 発 明 者	狐 塚	政 雄	東京都品川区広町1丁目2番58号	三共株式会社内
⑲ 出 願 人	三 共 株 式 会 社		東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号	
⑲ 出 願 人	宇 部 興 産 株 式 会 社		山口県宇部市西本町1丁目12番32号	
⑳ 代 理 人	弁 理 士	大 野 彰 夫		

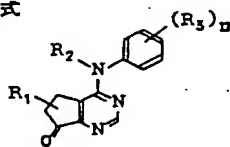
明 細 書

1. 発明の名称

7-オキソシクロペンタ[d]ピリミジン  
誘導体

2. 特許請求の範囲

一般式



(I)

(式中、R<sub>1</sub>は水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルケニルオキシ基、アルキル部分にカルボニル基を有していてもよいアラルキルオキシ基、アリールオキシ基または脂肪族、芳香脂肪族若しくは芳香族アシルオキシ基を示し、R<sub>2</sub>は水素原子または低級アルキル基を示し、R<sub>3</sub>は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、脂肪族若しくは芳香族アシルオキシ基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルカンシルホルニル基、シアノ基、カルボキシル基または低級アルコキシカル

ボニル基を示し、nは1または2を示し、nが2である場合にはR<sub>3</sub>は同一または異なつた上記の置換基を示すことができる。)

を有する7-オキソシクロペンタ[d]ピリミジン誘導体およびその薬理上許容される塩。

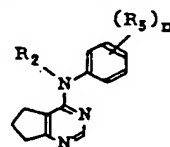
3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

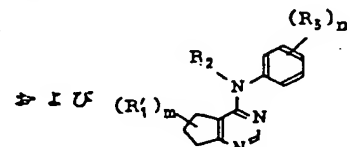
本発明は抗うつ作用および脳機能改善作用を奏する医薬として有用である新規な7-オキソシクロペンタ[d]ピリミジン誘導体に関する。

従来の技術及び発明の目的

本発明者等は、さきに一般式



(II)



(III)

(式中、R'<sub>1</sub>は水素原子を除いて前述したR<sub>1</sub>と同意義を有する基を示し、nは1または2を示し、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびnは前述したものと同意義

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

を示す。)

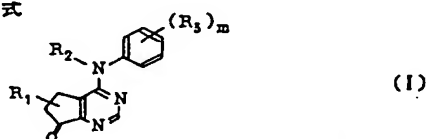
を有するシクロペンタ[d]ピリミジン誘導体を合成し、優れた抗うつ作用を有することを見出した。〔化合物(II)：特開昭57-203072号、化合物(III)：特開昭62-70号〕

今回、前記化合物(III)に含まれる7-オキシ誘導体の実験動物に対する投与試験において、その代謝過程に7-オキシ体(I)の存在が推定されたので、その合成を行なつて薬理活性を検討した結果、優れた抗うつ作用および脳機能改善作用を有することを認め、本発明を完成するに至つた。

#### 発明の構成

本発明の7-オキシシクロペンタ[d]ピリミジン誘導体は

一般式



で表わされる化合物およびその薬理上許容され

例えばアリルオキシ、2-ブテニルオキシのような炭素数3乃至4個を有するアルケニルオキシ基、例えばベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェナシルオキシのようなアルキル部分にカルボニル基を有していてもよいアラキルオキシ基、例えばフェノキシ、ナフトキシのようなアリールオキシ基または例えばアセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシのような炭素数2乃至4個を有する脂肪族アシルオキシ基、例えばフェニルアセトキシ、シンナモイルオキシのような芳香脂肪族アシル基若しくは例えばベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシのような芳香族アシルオキシ基等のアシルオキシ基を示し、上記のアルコキシ基、アラキルオキシ基、アリールオキシ基またはアシルオキシ基はさらに置換基として例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルのような低級アルキル基(上記アルコキシ基の場合は除く)、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシのような低級アルコキシ基、例えばシク

ル塩である。

上記式中、R<sub>1</sub>は水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルケニルオキシ基、アルキル部分にカルボニル基を有していてもよいアラキルオキシ基、アリールオキシ基または脂肪族、芳香脂肪族若しくは芳香族アシルオキシ基を示し、R<sub>2</sub>は水素原子または低級アルキル基を示し、R<sub>3</sub>は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、脂肪族若しくは芳香族アシルオキシ基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルカンシルホニル基、シアノ基、カルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基を示し、mは1または2を示し、mが2である場合にはR<sub>3</sub>は同一または異なつた上記の置換基を示すことができる。

前記一般式(I)において、好適にはR<sub>1</sub>は水素原子、水酸基、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシのような炭素数1乃至4個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルコキシ基、例

ロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルのような低級シクロアルキル基、例えばフッ素、塩素、臭素、炭素のようなハロゲン原子、例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノのようなジ低級アルキルアミノ基を有していてもよい。R<sub>2</sub>は水素原子または例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルのような炭素数1乃至3個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基を示し、R<sub>3</sub>は水素原子、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチルのような炭素数1乃至4個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシのような炭素数1乃至4個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルコキシ基、水酸基、例えばアセトキシ、プロピオニルオキシ、n-ブチリルオキシ、イソブチリルオキシのような炭素数2乃至4個を有する脂肪族アシルオキシ基、例えばベンゾイルオキシ、p-トルオイルオキシ、

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

p-アニソイルオキシのような芳香族アシルオキシ基、トリフルオロメチル基、例えばフッ素、塩素、臭素、沃素のようなハロゲン原子、ニトロ基、例えばメタンスルホニル、エタンスルホニル、プロパンスルホニルのような炭素数1乃至3個を有するアルカンスルホニル基、シアノ基、カルボキシル基、または例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルのような炭素数2乃至4個を有するアルコキシカルボニル基を示し、 $\alpha$ は1または2を示し、 $\alpha$ が2である場合には $R_3$ は同一または異なつた上記置換基を示すことができる。なお置換基 $R_3$ において、 $\alpha$ が2である場合にはメチレンジオキシのような低級アルキレンジオキシ基を示してもよい。

前記一般式(I)における特に好適な化合物としては $R_1$ は5-位の水素原子、低級アルコキシ若しくは脂肪族アシルオキシ基であり、 $R_2$ が水素原子であり、 $R_3$ が水素原子あるいは4-位置換

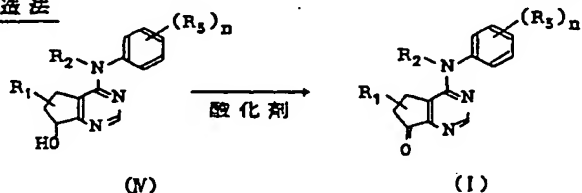
のメチル基、エチル基、イソプロピル基、トリフルオロメチル基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子、ニトロ基、メタンスルホニル基、シアノ基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、または3,4-位ジ置換の塩素原子である化合物をあげることができる。前記一般式(I)において $R_1$ が水素原子以外の置換基の場合には不斉炭素原子が存在し光学異性体の混合物で得られる。この場合には常法に従つて光学分割して、それぞれの異性体を得ることができる。前記一般式(I)を有する化合物においては光学異性体および光学異性体の混合物がすべて単一の式で示されているが、これにより本発明の記載の範囲は限定されるものではない。

また前記一般式(I)を有する化合物は必要に応じて薬理上許容される塩にすることができる。そのような塩としては、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硫酸のような鉱酸の酸付加塩、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンス

ルホン酸のようなスルホン酸の酸付加塩、あるいはシウ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸のような有機酸の酸付加塩があげられる。

本発明の前記一般式(I)を有する新規化合物は、以下に示す反応によつて製造することができる。

#### 製造法



上記式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ および $\alpha$ は前述した $R_1$ 、 $R_2$ および $\alpha$ と同意義を有する置換基を示す。

本製造法の出発物質(N)は4-アニリノ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン誘導体を四酢酸鉛を用いてアセトキシ化した後、加水分解して得られる4-アニリノ-6,7-ジヒドロ-7-ヒドロキシ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン誘導体を得る特開昭62-

70号公報明細書に記載の方法を実施することによつて得ることができる。

反応に使用される酸化剤としては、活性二酸化マンガン、ビリジニウムクロロクロメート、クロム酸-硫酸およびクロム酸-ビリジンなどのクロム酸類、過マンガン酸カリウムなどの過マンガン酸塩、過酸化水素などの過氧化物、硝酸クロリド-ジメチルスルホキシドなどを挙げることができる。本酸化反応を実施するにあつては、溶媒としては酸化剤によつて反応しない溶媒が選ばれる。例えば、活性二酸化マンガンを酸化剤として使用する場合にはジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトン、エチルメチルケトン、シクロルメタン、クロロホルム、n-ヘキササン、石油エーテル、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどが用いられる。さらに、クロム酸酸化剤の溶媒としては、シクロルメタン、四塩化炭素、水、ジメチルホルムアミド、ビリジン、無水酢酸、硫酸、ベンゼンなどが用いられる。酸化剤

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



は原料化合物(N)に対して1~30倍量が使用され、反応状態により増減することは可能である。反応温度は0℃乃至使用する溶媒の沸点附近の温度で行なつてもよい。反応時間は30分間乃至50時間である。反応終了後、必要に応じて得られた化合物を常法、例えば再結晶法、カラムクロマトグラフィー等によつて精製することができる。

#### 発明の効果

本発明の前記一般式(I)を有する7-オキソシクロペンタ[d]ピリミジン誘導体は、抗うつ作用および脳機能改善作用を目的とする薬理試験において有意な薬効を表わし、毒性試験において、毒性の低い化合物である。

以下に試験について具体的に説明する。

#### 1. in vitro A型モノアミン酸化酵素阻害作用

試験方法：雄性ddy系マウス(35~40g)を断頭して脳を取り出した。全脳を0.32M sucrose含有10mMリン酸緩衝液(pH7.4)中でホモジエナイズし、二回の遠沈でミトコンドリア

5H-シクロペンタ[d]ピリミジン(実施例1の化合物)は、 $10^{-6}$ M濃度のレベルで有意なA型モノアミン酸化酵素阻害作用を示した。

#### 2. ex vivo A型モノアミン酸化酵素阻害作用

試験方法：雄性ddy系マウス(30~40g)を使用した。被検化合物を0.3% DMSO溶液に懸濁し、30mg/kgまたは100mg/kgを経口投与した。対照群には0.3% DMSO溶液を投与した。なお、体重10g当りの投与量が0.1mlになるように調整した。投与1時間後または4時間後に断頭してすみやかに全脳を取り出し、ドライアイスの上で凍結した後、-80℃のフリーザーに保存した。測定日に脳を1.00g当たり1mlの0.32M sucrose含有10mMリン酸緩衝液中でホモジエナイズした。次のように測定を行なつた。試験管に30μLのホモジエネートおよび240μLの50mMリン酸緩衝液(pH7.4)を加え、38℃で10分間ブレインキューベーションを行なつた。その後、30μLの1mM <sup>14</sup>C-5-HT(5-Hydroxytryptamine)を加えて反応を開始した。以下の操作は1と同様である。

ア面分を採取し、50mMリン酸緩衝液(pH7.4)によりそのタンパク質濃度を1mg/mlになるように調整して-80℃のフリーザーに保存する。測定日にミトコンドリア面分を解凍し、次のように測定を行なう。試験管に30μLのミトコンドリア面分、210μLの50mMリン酸緩衝液(pH7.4)、および30μLの被検化合物液を加え、38℃で20分間ブレインキューベーションを行なつた。その後、30μLの1mM <sup>14</sup>C-5-HT(5-Hydroxytryptamine)を加えて反応を開始した。38℃で20分間反応させた後、200μLの2N HClを加えて反応を停止した。<sup>14</sup>Cでラベルされた酵素反応による代謝物を有機溶媒で抽出し、0.6% butyl-PBD(2-(4-t-Butylphenyl)-5-(4-biphenyl)-1,3,4-oxadiazole)トルエン溶液をシンチレーターとして液体シンチレーションカウンターで放射活性を測定した。被検化合物は10% DMSOに溶解した。

試験結果：被検化合物である7-オキソ-4-(4-シアノアニリノ)-6,7-ジヒドロ-

試験結果：実施例1の化合物は、30mg/kg以上を経口投与した群(各群4~5匹を使用)において、有意なA型モノアミン酸化酵素阻害作用を示した。

#### 3. 血液粘度改善作用

雄性ウイスター系ラットの両側結頸動脈を結紮して1時間脳を不完全虚血にすると、頸動脈から採血した血液の粘度は有意に増加するが、実施例1の化合物100mg/kgを経口投与した群ではこの増加が有意に抑制された。

#### 4. 脳虚血標本における神経症状改善作用

高血圧自然発症・脳卒中易発生ラット(SHR-SP)の両側結頸動脈を結紮して生ずる神経症状のうち、特に痙攣発症潜時ならびに生存時間を測定した。なお、被検化合物は、脳虚血の90分前に経口投与した。実施例1の化合物10mg/kg以上を予め投与することによつて、痙攣発症潜時ならびに生存時間は、いずれも有意に延長された。

#### 5. 急性毒性

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

5匹の雄性 ddy 系マウスに実施例1の化合物 500 mg/kg を経口投与して5日間観察を行った結果、行動上特記すべき変化を生ずることなく動物は全例生存した。

以上説明したように本発明の化合物(1)およびその薬理上許容される塩は、A型モノアミン酸化酵素を阻害すると同時に脳血管によつて上昇した血液粘度ならびに神経症状を改善することから、うつ病および脳障害患者における精神症状、とりわけ食欲、自発性低下障害、感情障害及び問題行動に効力を有すると考えられ、しかも低毒性であることから、うつ病および脳障害における精神症状の改善治療剤として有用である。

その投与形態としては例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などによる経口投与方法あるいは皮下注射、静脈内注射、坐剤などによる非経口投与方法があげられる。これらの各種製剤は常法に従つて、目的に応じて主薬に賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、矯味剤、溶

剤、界面活性剤、懸濁剤などの製剤技術分野において通常使用し得る補助剤を用いて製剤化することができる。その薬用量は症状、年齢、体重等および投与方法、投与回数によつて異なるが、通常は成人に対して1日約20 mg乃至500 mgであり、1回または数回に分けて投与することができる。

次に実施例をあげて本発明をさらに具体的に説明する。

#### [ 実施例 1 ]

7-オキソ-4-(4-シアノアニリノ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジンの合成

7-ヒドロキシ-4-(4-シアノアニリノ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン 3.0 g (12 mmol) にジクロルメタン 300 ml を加え、懸濁液とし、室温でピリジニウムクロクロメート 1.03 g を加え、29時間撹拌した。反応液にメタノール 50 ml を加えて均一溶液とし、そのままシリカゲルカラムクロマト

7-ヒドロキシ-4-(4-シアノアニリノ)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン 2.52 g をジメチルホルムアミドに溶解し、活性二酸化マンガン 8.7 g を加えて 50℃ で2時間撹拌後、さらに酸化剤 17.4 g を追加し、70℃ で3時間撹拌した。反応液をセライトろ過し、減圧濃縮し実施例1と同様に精製することにより、目的化合物 230 mg を得た。スペクトルデータは実施例1で得られた化合物とすべて一致した。

グラフイー（展開溶媒ジクロルメタン：メタノール＝93：3）に付し、淡褐色結晶を得た。このものをメタノールと10%塩酸の混液に溶解し、脱色炭処理後、アンモニア水でアルカリ性にし、メタノールを減圧で留去すると、結晶が析出した。結晶をろ取し水洗後、乾燥し、目的化合物の淡黄色結晶 800 mg が得られた。

融点 230℃ 以上

IR スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3300, 2305,

1717, 1611, 1585

マススペクトル  $m/z$  : 250 ( $M^+$ ), 249, 221,

167

NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 2.70 (2H,

t,  $J=4.9$  Hz), 3.06 (2H, t,  $J=4.9$  Hz),

7.84 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.14 (2H, d,

$J=8.8$  Hz), 8.80 (1H, s), 9.76 (1H, s)

#### [ 実施例 2 ]

7-オキソ-4-(4-シアノアニリノ)-6,7-

-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン

#### の合成

特許出願人 三共株式会社

宇部興産株式会社

代理人 弁理士 大野 彰夫

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**